

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-130161

(43)Date of publication of application : 19.05.1998

(51)Int.Cl.

A61K 35/78  
A61K 35/78  
A23L 1/00  
A61K 31/16  
A61K 31/35  
C07J 17/00  
// C07D311/30  
C07D311/36  
C07D311/58  
C07D493/04

(21)Application number : 09-239477

(22)Date of filing : 04.09.1997

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(72)Inventor : KIKUCHI MIKIO  
TAKIZAWA TOSHIO  
WAKEBE HIROKAZU  
MUKAI NORIE  
SHIMIZU SEIICHI  
OKAMATSU HIROSHI  
SAITO TAKAO  
YAMAHIRA SATOKO

(30)Priority

Priority number : 08236623 Priority date : 06.09.1996 Priority country : JP

## (54) COMPOSITION AGAINST HELICOBACTER PYLORI

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject composition having an excellent antibacterial action on Helicobacter pylori, high preventive effect on the infection with Helicobacter pylori by containing a specific material, a free fatty acid, etc., as active ingredients.

SOLUTION: This composition having antibacterial action on Helicobacter pylori is obtained by containing (A) a material having antibacterial action on Helicobacter pylori (preferably, fat extract of glycyrrhiza), (B) one or more kinds of compounds selected from free fatty acids (preferably, a long chain free fatty acid), their salts and esters as the active ingredients. The composition is usable as pharmaceuticals of foods, useful for prevention and therapy of gastritis, stomach ulcer, duodenal ulcer caused by Helicobacter pylori. Preferable dose of this composition is about 0.01-500mg/kg.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

08.06.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

Best Available Copy

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-130161

(43) 公開日 平成10年(1998) 5月19日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 35/78

識別記号

AD Z

F I

A 6 1 K 35/78

AD Z W

J

C

H

K

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-239477

(22) 出願日

平成9年(1997) 9月4日

(31) 優先権主張番号

特願平8-236623

(32) 優先日

平8(1996) 9月6日

(33) 優先権主張国

日本 (J P)

(71) 出願人 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(72) 発明者 菊地 幹雄

神奈川県鎌倉市今泉台4-29-14

(72) 発明者 滝沢 壽男

徳島県板野郡松茂町長岸697-34

(72) 発明者 分部 浩和

徳島県鳴門市大津町徳永字川向西ノ越11-22

(72) 発明者 向井 典江

徳島県板野郡松茂町広島字丸須1-9

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外10名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヘリコバクター・ピロリに対する組成物

(57) 【要約】

【課題】 食品形態及び医薬品形態で接種乃至投与適用され、ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌効果を発揮し、その増殖を抑制し、該菌に起因する胃炎、胃潰瘍等の治療に有効な組成物を提供。

【解決手段】 ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有する物質と、遊離脂肪酸、その塩及びそのエステルからなる群より選ばれる少なくとも1種とを有効成分として含有するヘリコバクター・ピロリに対する組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有する物質と、遊離脂肪酸、その塩及びそのエステルからなる群より選ばれる少なくとも1種とを有効成分として含有することを特徴とするヘリコバクター・ピロリに対する組成物。

【請求項2】ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有する物質がグリチルリチン、カンゾウ油性抽出物、ローズマリー抽出物、サルビア抽出液、チョウジ抽出物、タイム抽出液、ショウガエキス、オウゴン抽出液、ジュ抽出液、シコンエキス、キラヤニン、ルイボス茶乾燥エキス、ヨモギ乾燥エキス、刺梨エキスパウダー、タマリンド抽出物、グアバ抽出物、ユキノシタ葉抽出物、セラミド、エンメイソウ抽出物、ムクロジエキスパウダー、ユッカエキスパウダー及びレモン抽出液からなる群より選ばれる少なくとも1種の生薬であり、且つ遊離脂肪酸が長鎖遊離脂肪酸である請求項1に記載の組成物。

【請求項3】生薬がカンゾウ油性抽出物を含むものである請求項2に記載の組成物。

【請求項4】ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有する物質がカンゾウ油性抽出物の主成分であるグラブロール、グラブリジン、シンフラボン、3'-プレニルグラブリジン、4'-O-メチルグラブリジン、グラブレン及びフォルモノネチンからなる群より選ばれる少なくとも1種のフラボノイドを含むものである請求項2に記載の組成物。

【請求項5】ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有する物質がポリフェノール類である請求項1に記載の組成物。

【請求項6】遊離脂肪酸がリノレン酸である請求項1～5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有する物質と、遊離脂肪酸、その塩及びそのエステルからなる群より選ばれる少なくとも1種とを有効成分として含有することを特徴とするヘリコバクター・ピロリに対する抗菌剤。

【請求項8】ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有する物質と、遊離脂肪酸、その塩及びそのエステルからなる群より選ばれる少なくとも1種とを有効成分として含有することを特徴とするヘリコバクター・ピロリに対する感染予防剤。

【請求項9】食品形態を有する請求項1に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*) に対する組成物、より詳しくはヘリコバクター・ピロリに対する抗菌剤、該菌の感染予防剤、該菌に起因する胃炎、胃・十二指腸潰瘍

等の胃腸疾患の予防や治療に好適な組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】ワーレン及びマーシャルが、胃炎又は胃潰瘍患者の胃生検材料中には、カンピロバクター・ピロリ (*Campylobacter pylori*) が高率に検出されることを報告 [Warren, J.R. and Marshall, B.J., *Lancet*, 1273-1275, 1983] して以来、胃炎や胃もしくは十二指腸潰瘍等の胃腸疾患の発症に該菌が深く関与することが明らかにされた [Med.J.Aust., 142, 436 (1985); *Gastroenterology*, 102, 1575 (1992); *N.Engl.Med.*, 328, 308 (1993)]。該菌は、その後、同カンピロバクター属の他の菌とは別属に属することが証明され、ヘリコバクター・ピロリ (以下単に「ピロリ菌」という) と改名された。

【0003】上記ピロリ菌による胃粘膜傷害メカニズムは、従来より種々研究がなされており、ほぼ次の通りとされている。即ち、ピロリ菌は、他の大腸菌と同様に例えば口から入って胃に到達し、その有する鞭毛を使って粘液層を泳いで胃粘膜層に至り、胃粘膜細胞に接着 (癒着) する。ここで自らの産生するウレアーゼにより尿素有分解しアンモニアを生成して胃酸を中和し、好ましい生活環境を整備して増殖を開始する。上記ピロリ菌の胃の粘膜上皮細胞への接着 (感染) によれば、第1に、胃の粘膜細胞から、好中球の走化性因子であるインターロイキン-8 (IL-8) が放出され、感染部位に好中球が集まる。第2に、ピロリ菌が好中球の活性化因子を産生・放出し、これによって活性化された上記好中球は、血管の内皮細胞に粘着しやすくなり、これが粘膜の微小循環障害の原因となるに加えて、同微小循環障害の起因物質として知られているプロテアーゼ、フリーラジカル (活性酸素)、ロイコトリエン等を産生する。第3に、ピロリ菌の産生するウレアーゼの作用により生成されたアンモニアが、フリーラジカルと反応して胃粘膜細胞等を傷害する毒物であるモノクロラミンを生成する。かくして、炎症が惹起され、進展する。

【0004】また、ピロリ菌による胃粘膜傷害は、上記した炎症反応のほかにも、例えばウレアーゼにより産生されるアンモニア自体の胃粘膜への攻撃、ピロリ菌が産生するサイトキニン (空胞化毒素) による粘膜細胞の空胞化変性等もその要因とすると考えられている。

【0005】しかして、従来より、胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の潰瘍性疾患の治療のための化学療法剤としては、ソファルコン、プロウノール等の抗潰瘍剤; オメプラゾール、ランソプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤 (PPI); ファモチジン、シメチジン等の胃酸分泌抑制剤 (H<sub>2</sub>ブロッカー) 等が知られている。しかしながら、之等の薬物は、ピロリ菌に対する増殖抑制等の効果を奏し得るものではなく、かかる増殖抑制には別個に抗菌剤等が必要になる。

【0006】ところで、ピロリ菌は、その生存環境が胃粘膜上皮内にあり且つその分裂時間が通常の細菌の何倍

も長いことを特徴としている。従って、該ピロリ菌に有効な抗菌剤としては、酸に安定で、胃粘膜間への浸透性があり、しかも高い抗菌作用を有することが必要である。

【0007】インビトロ (in vitro) において、ピロリ菌に対して抗菌作用を有する薬剤としては、アモキシシリン、クラリスロマイシン等の抗生物質、メトロニダゾール、チニダゾール等のニトロニダゾール系抗虫剤、ピスマス製剤等が知られている。しかしながら、之等の化学療法剤はインビボ (in vivo) において十分な抗菌効果を発揮できず、現状では、上記抗生物質、抗虫剤及びピスマス製剤を組合わせたトリプルセラピー (三重療法) が有効な手段とされている。

【0008】しかるに、上記トリプルセラピーといえども、胃潰瘍や十二指腸潰瘍等の患者に対しては満足できる治療は行ない得ず、比較的多量の薬剤の長期投与が必要となる。その結果、薬剤の副作用や耐性菌の形成等が懸念される。特に抗菌剤の長期投与による菌交代症は無視できない問題である。

【0009】また、抗生物質の使用は、菌体の破壊に伴われて、ピロリ菌の有するエンドトキシン等の毒物や炎症の起因物質等を胃粘膜周辺に排出させる可能性が高く、之等が新たな炎症や粘膜傷害を惹起させ、胃炎、胃潰瘍の再燃、再発の恐れが多分にある。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、上記従来の化学療法剤の有する各種の問題点をすべて解消し、ピロリ菌に対して優れた抗菌作用を有し、また該菌の感染に対しても高い予防効果を奏する新しい組成物を提供する点にある。

【0011】本発明の他の目的は、人体に対する安全性が高く、ピロリ菌に対して優れた抗菌作用を有し、該ピロリ菌の感染に対しても高い予防効果を奏する新規な薬剤を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的より鋭意研究を重ねた結果、従来より漢方薬として、また食品添加物として知られている生薬中に、ピロリ菌に対して有効な抗菌作用 (感染予防作用を含む、以下同じ) を有するものが存在するという事実を発見した。

【0013】之等生薬のピロリ菌に対する有効性は、抗菌作用、ウレアーゼ活性阻害作用及び胃粘膜上皮細胞への接着抑制作用に分類され、之等の各作用を有する生薬がそれぞれ単独で或いは組み合わせて、ピロリ菌の増殖を抑制し、ひいては胃炎、胃・十二指腸潰瘍の治療に有効な医薬品乃至食品を提供できるという知見を得、この知見に基づく発明を先に完成した (特開平8-119872号公報参照)。

【0014】引き続き研究において、本発明者らは、上記生薬等のピロリ菌に対する抗菌作用を有する物質と、

遊離脂肪酸、その塩又はそのエステルとの組合せによれば、之等の相乗作用によって、ピロリ菌に対する抗菌作用がより一層強力なものとなる事実を発見し、ここに本発明を完成するに至った。

【0015】即ち、本発明によれば、ピロリ菌に対して抗菌作用を有する物質と、遊離脂肪酸、その塩及びそのエステルからなる群より選ばれる少なくとも1種とを有効成分として含有することを特徴とするピロリ菌に対する組成物が提供される。

【0016】より詳しくは、本発明によれば、ピロリ菌に対して抗菌作用を有する物質が、グリチルリチン、カンゾウ油性抽出物、ローズマリー抽出物、サルビア抽出液、チョウジ抽出物、タイム抽出液、ショウガエキス、オウゴン抽出液、ジュ抽出液、シコンエキス、キリヤニン、ルイボス茶乾燥エキス、ヨモギ乾燥エキス、刺梨エキスパウダー、タマリンド抽出物、グアバ抽出物、ユキノシタ葉抽出物、セラミド、エンメイソウ抽出物、ムクロジエキスパウダー、ユッカエキスパウダー及びレモン抽出液からなる群より選ばれる少なくとも1種の生薬であり且つ遊離脂肪酸が長鎖脂肪酸、より好適にはリノレン酸である上記組成物; 生薬がカンゾウ油性抽出物を含むものである上記組成物; ヘリコバクター・ピロリに対して抗菌作用を有する物質がカンゾウ油性抽出物の主成分であるグラブロール、グラブリジン、シンフラボン、3'-プレニルグラブリジン、4'-O-メチルグラブリジン、グラブレン及びフォルモノネチンからなる群より選ばれる少なくとも1種のフラボノイドを含むものである上記組成物; ピロリ菌に対して抗菌作用を有する物質がポリフェノール類である上記組成物; ピロリ菌に対して抗菌作用を有する物質と遊離脂肪酸、その塩及びそのエステルからなる群より選ばれる少なくとも1種とを有効成分として含有するピロリ菌に対する抗菌剤; 及び同有効成分を含有する感染予防剤が提供される。

【0017】本発明組成物は、抗菌剤等の医薬品形態であることもでき、また例えば飲料、ブロック形態等の食品形態であることもできる。

【0018】本発明組成物は、そのピロリ菌に対する特有の薬理作用に基いて、医薬品乃至食品として、従来の化学療法剤を凌ぐ優れた予防及び治療効果を奏し得、しかも安全で副作用等も非常に少ない利点があり、これらの面から、ピロリ菌に起因する胃炎の予防及び治療剤、胃・十二指腸潰瘍の予防及び治療剤等として特に好適である。

【0019】

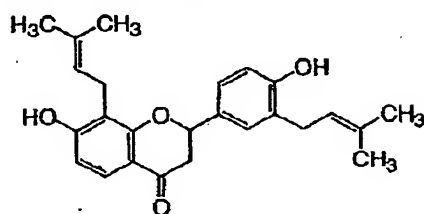
【発明の実施の形態】本発明組成物において、一方の有効成分とするピロリ菌に対して抗菌作用を有する物質には、本発明者らの先の発明に係わる生薬類及びその主成分であるフラボノイド類を代表例として、他に例えばポリフェノール類や各種化学療法剤が含まれる。上記ポリフェノール類としては、例えばフラボン類、カテキン

類、プロポリス、タンニン、アントシアニン、フラバン等を例示することができる。上記化学療法剤としては、アミノペニシリン系、テトラサイクリン系、マクロライド系等の公知のものを例示することができる。

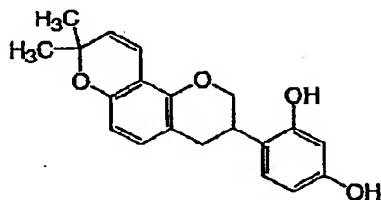
【0020】上記生薬類は、それら自体漢方薬及び食品添加物として既に公知のものから適宜選択することができる。尚、本明細書における上記生薬類及びその名称は、1995年食品と科学社発行の「天然物便覧」(第13版)に記載のものを利用するか又はそれに準じるものとする。

【0021】例えば、グリチルリチンとしては、食品添加物(甘味料)として公知の、グリチルリチンを主成分とする水抽出固体を利用できる。

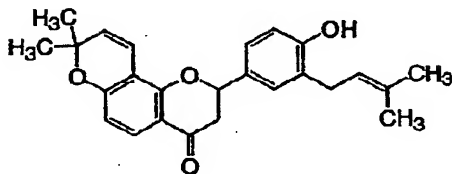
式(1) グラブロール



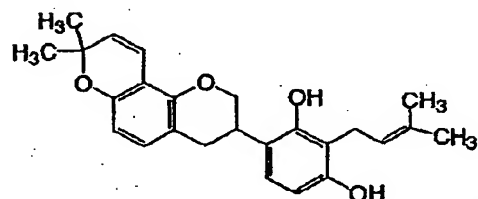
式(2) グラブリジン



式(3) シンフラボン



式(4) 3'-プレニルグラブリジン



【0025】ローズマリー抽出物としては、シソ科マンネンソウ(*Rosmarinus officinalis*L.)の花、葉を二

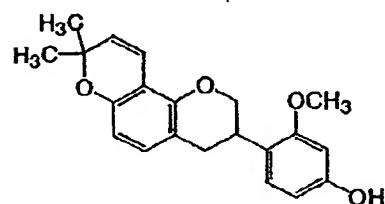
【0022】カンゾウ油性抽出物としては、マメ科カンゾウ(*Glycyrrhiza glabra* L.; *G. uralensis* FISCH.)、その同属植物の根及び根茎の水抽出残渣よりエタノールまたは他の有機溶媒で抽出して得られるフラボノイドを主成分とするものを利用でき、これは食品添加物(酸化防止剤)として知られている。

【0023】該フラボノイドには、例えば下記式(1)~(7)で表わされるグラブロール、グラブリジン、シンフラボン、3'-プレニルグラブリジン、4'-O-メチルグラブリジン、グラブレイン及びフォルモノネチンが包含される。之等のフラボノイド化合物の単離方法については、後述する実施例において説明する。

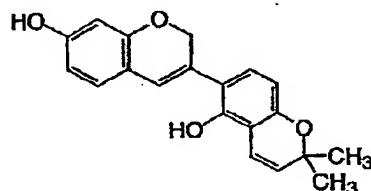
【0024】

【化1】

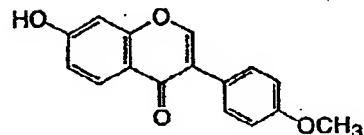
式(5) 4'-O-メチルグラブリジン



式(6) グラブレイン



式(7) フォルモノネチン



酸化炭素、エタノールまたは他の有機溶剤で抽出して得られるローズマノール、カルバクロール等を成分とする

ものを利用でき、これは酸化防止剤として食品分野で知られている。

【0026】サルビア抽出液としては、原料シソ科サルビア (*Salvia officinalis* L.等) の葉を、エタノールまたは他の有機溶剤で抽出して得られるフラボノイドを主成分とするものを利用できる。之等は上記ローズマリー抽出物と同様に酸化防止剤として食品分野で知られている。

【0027】チョウジ抽出物 (クローブ抽出物) としては、フトモモ科チョウジ (*Syzygium aromaticum* MERR. et PERRY) の花密 (蕾)、葉等をエタノール等の有機溶剤で抽出して得られ、オイゲノールを主成分とし、食品分野で酸化防止剤として知られているものを利用できる。

【0028】タイム抽出物液としては、シソ科の植物タチジャコウソウ (*Thymus vulgaris* L.) の乾葉を90%エタノールで抽出したもので、フラボノイドを主成分とし、食品添加物 (香料、香辛料等) として知られるものを利用できる。

【0029】ショウガエキスとしては、ショウガ科ショウガ (*Zingiber officinale* ROSC.) の根茎よりエタノール等の有機溶剤により抽出して得られ、ジンゲオールやショウガオールを主成分とし、食品添加物 (日持向上剤) として知られるものを利用できる。

【0030】オウゴン抽出液としては、コガネバナ (*Scutellaria baclesis* Georigi) の根を90%エタノールで抽出して得られる、フラボノイドを主成分とするものを利用できる。

【0031】ジュ抽出液としては、ワレモコウ (*Sanguisorba officinalis* L.) の根、根茎から50%エタノールで抽出して得られるポリフェノール類を主成分とするものを利用できる。

【0032】シコンエキスとしては、ムラサキ科ムラサキ (*Lithospermum erythrorhizon* SIEB.) の根よりエタノールで抽出して得られ、ナフトキノ系シコンを主な色素成分とし、食品添加物 (着色料) として知られるものを利用できる。

【0033】キラヤニン (キラヤ抽出物) としては、バラ科キラヤ (*Quillaia saponaria* MOLINA) の樹皮より水抽出して得られ、食品添加物 (乳化剤) として知られるものを利用できる。

【0034】ルイボス茶乾燥エキスとしては、ルイボス茶の葉より水またはエタノール等の有機溶媒で抽出して得られるものを利用できる。

【0035】ヨモギ乾燥エキス (ヨモギ抽出物) としては、キク科ヨモギ (*Artemisia princeps* PAMPAN.) の茎、葉より水またはエタノールで抽出して得られ、カフェタンニン及び精油類を主成分とし、食品添加物 (苦味料) として知られるものを利用できる。

【0036】刺梨エキスパウダーは、バラ科刺梨より水

で抽出され、食品として知られるものを利用できる。

【0037】タマリンド抽出物としては、マメ科タマリンドの50%エタノール抽出物を利用でき、これは増粘安定剤として利用されている。

【0038】グアバ抽出物は、食品添加物 (香料) として利用されている50%エタノール抽出物を利用できる。ユキノシタ葉抽出物も、上記グアバ抽出物と同様である。

【0039】セラミドとしては、小麦細胞壁から水抽出により得られるものを利用できる。

【0040】エンメイソウ抽出物としては、50%エタノール抽出物を、ムクロジエキスパウダーとしては、80%エタノール抽出物を、ユッカエキスパウダーとしては、サポニンを主成分とし、食品添加物 (乳化剤) として利用されている水抽出物を、またレモン抽出液としては、食品添加物 (香辛料) として利用される50%エタノール抽出物を、それぞれ利用できる。

【0041】また、本発明組成物において、他方の有効成分とする遊離脂肪酸、その塩及びそのエステルには、例えばノレン酸、オレイン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸 (EPA)、ドコサヘキサエン酸 (DHA)、パルミトレイン酸 (POA) 等の各種の飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸 ( $\omega$ -系脂肪酸、CLA共役脂肪酸)、必須脂肪酸等の遊離脂肪酸、そのアルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩等の塩及びそのエステルが包含される。

【0042】上記脂肪酸のエステルには、一般に油脂、脂質等と呼ばれるグリセリンエステル (グリセリド) が包含される。かかるグリセリドは、モノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリド (TG)、MCT (中脂肪酸グリセリド)、STRUCTUREDTRIGLYCERIDE等のいずれであつてもよい。

【0043】また、上記エステルには、グリセリンの水酸基に2個の脂肪酸がエステル結合し且つ3番目の水酸基にリン酸が結合したホスファチジン酸を基本骨格とし、これにコリン、エタノールアミン、セリン、イノシット等がホスホジエステル結合した、一般にリン脂質と呼ばれるものも包含される。その例としては、例えばホレシチン、ケファリン、ホスファチジルセリン、スフィンゴリピド、スフィンゴミエリン等を例示できる。

【0044】代表的飽和脂肪酸 (遊離形態) としては、n-ブタン酸、n-ペンタン酸、3-メチルブタン酸、n-ヘキサン酸、n-ヘプタン酸、n-オクタン酸、n-ノナン酸、n-デカン酸、n-ドデカン酸、n-テトラデカン酸、n-オクタデカン酸、n-アイコサン酸、n-ドコサン酸、n-テトラコサン酸、n-ヘキサコサン酸、n-オクタコサン酸、n-トリアコサン酸等を例示できる。

【0045】代表的不飽和脂肪酸 (遊離形態) としては、 $\Delta^9$ -デセン酸、ステリング酸、 $\Delta^9$ -ドデセン酸、

バルミトオレイン酸、オレイン酸、エライジン酸、リシノール酸、ペドロセリン酸、パクセン酸、リノール酸、リノレン酸、エリオステアリン酸、プニシン酸、リカン酸、パリナリン酸、ガドール酸、アラキドン酸、5-アイコセン酸、5-ドコセン酸、セトール酸、5, 13-ドコサジエン酸、セラコール酸等を例示できる。

【0046】本発明組成物は、ピロリ菌に対する抗菌作用を有する物質と、遊離脂肪酸、その塩及びそのエステルからなる群より選ばれた少なくとも1種とを必須有効成分として組み合わせることが重要である。

【0047】しかして、之等の併用割合は、利用する各成分の種類に応じて適宜選択できるが、通常ピロリ菌に対する抗菌作用を有する物質が生薬類である場合、これは約0.01~500 mg/kg、好ましくは約0.1~50 mg/kg程度の範囲で投与される量とするのがよい。生薬類以外のポリフェノールや化学療法剤も略々上記生薬と同様の量とすることができる。一方、他方の有効成分である遊離脂肪酸、その塩及びそのエステルは、約0.001~10 mg/kg、好ましくは約0.01~0.5 mg/kg程度の範囲で投与される量とされるのが適当である。特に、上記生薬類と遊離脂肪酸等とを併用する場合、その併用比率(重量比)は、約100:1~1~100の範囲から選択されるのが好ましい。

【0048】本発明組成物は、これを医薬製剤として実用する場合、通常上記有効成分化合物と共に製剤担体を用いて一般的な医薬製剤組成物の形態とされる。該製剤担体としては製剤の使用形態に応じて、通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0049】本発明薬剤の上記医薬製剤の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられ、之等は何れも常法に従い、上記適当な担体を用いて調整できる。

【0050】錠剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤、

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。

【0051】更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0052】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0053】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を使用できる。

【0054】本発明薬剤が液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを本発明薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0055】更に、本発明薬剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0056】本発明組成物における上記有効成分の配合割合は、有効成分の種類、組合せ、それらの有する薬理作用等に応じて当業者にとり適宜決定される。例えば生薬類やポリフェノール類では、これが約1 mg~2 g/日摂取(投与)される量を目安として適宜決定されるのがよい。

【0057】上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。



【0058】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分総量が1日当たり体重1kg当たり約0.5～100mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1～4回に分けて投与することができる。

【0059】また本発明組成物は、例えばドリンク類やブロック等の食品形態とすることもできる。この食品形態の組成物は、前記必須有効成分の組合せを含有させることを除いては、常法に従って調製でき、その調製には一般的によく知られている他の食品素材(原料成分)、賦形剤、希釈剤等を適宜利用できる。

【0060】上記食品形態に調製される場合に用いられる他の食品原料成分としては、特に限定はなく食品分野で慣用されるものの何れでもよく、これには例えば小麦粉、澱粉、糖、油脂類等の各種蛋白質、脂質、糖質原料やその他ビタミン、ミネラル等を例示できる。

【0061】また本発明組成物は、発泡成分としての炭酸水素ナトリウム及び(又は)炭酸ナトリウムと、その中和剤としてのクエン酸、酒石酸、フマル酸、アスコルビン酸等の有機酸とを通常慣用される配合量範囲で組合わせ配合して、常法に従い例えば直接粉末圧縮法、乾式または湿式顆粒圧縮法により、発泡剤形態の食品形態に調製することもできる。

【0062】かくして本発明によれば、ピロリ菌に対して有効な、医薬品及び食品形態の組成物が提供され、これはピロリ菌の増殖を抑制し、該菌による胃炎の発症を予防乃至治癒し、ひいては胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の予防及び治療を有利に行ない得る。

【0063】尚、本発明組成物は、他の薬理作用を有する薬剤、例えばアモキシシリン、クラリスロマイシン等の抗生物質、チニダゾール、チアベンダゾール等のイミダゾール系抗原虫剤、ピスマス製剤やソファルコン、プロウノール等の抗潰瘍剤、オメプラゾール、ランソプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤等と併用することもできる。

【0064】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明有効成分につき行なわれた試験例を挙げ、次いで本発明組成物の調製例を実施例として挙げる。

【0065】尚、生薬サンプル及びその調製は、1995年食品と科学社発行の「天然物便覧」(第13版)に記載のものを利用するか又はそれに準じた。

【0066】

【試験例1】カンゾウ油性抽出物の、ピロリ菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)の測定

(1)カンゾウ油性抽出物中に含まれるフラボノイド化合物の単離

カンゾウ油性抽出物900mgをシリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製)を用いて分離した。その際、溶出液としては、まずヘキサン-アセトン系混合溶媒を使

用し、その混合比率を体積比で4:1→3:1→65:

35と変えることによりフラクション1～10を回収した。次いで、溶出液としてクロロホルム-メタノール(体積比=9:1)を使用することにより、計11個のフラクションを得た(総回収率=97%)。各フラクションの回収量と、そのフラクションを回収した際の溶媒比とを図1に示す。尚、図1中のFr.はフラクションを意味する。

【0067】次に、上記カンゾウ油性抽出物の主成分を探るため、図2に示すように、画分率の最も高いフラクション7に相当するフラクション7'(1g)を、前記と同様のシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液=ヘキサン:アセトン=3:1→クロロホルム:メタノール=9:1)を用いて、7つのフラクション7'-A～Fに分離した後、得られたフラクション7'-Bをシリカゲルクロマトグラフィー(前出、溶出液=クロロホルム)を用いてフラクション7'-B-1～4に分離した。

【0068】更に、フラクション7'-B-1をプレバレイティブ薄層クロマトグラフィー(PTLC、展開溶媒=クロロホルム:メタノール=97:3)で精製することにより、化合物1を得、またフラクション7'-B-4の結晶化を行ない、化合物2を得た。之等をそれぞれグラブロール(1)及びグラブリジン(2)と同一した。

【0069】上記各フラクションを回収した際の溶媒比と、各フラクションの回収量とを図2に示す。

【0070】尚、図1に示す11個のフラクション1～11について、インビトロにおけるピロリ菌に対する抗菌作用を測定したところ、主フラクションである前記フラクション7よりも極性の低いフラクション3～6が、ピロリ菌に対して強い抗菌活性を示すことが認められた。そこで、上記フラクション3～6中に含まれる活性物質について検索を行なった。以下、その検索方法(図3参照)につき詳述する。

【0071】まず、カンゾウ油性抽出物10gをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液=クロロホルム→ヘキサン:アセトン=2:1→クロロホルム:メタノール=9:1)を用いてフラクション11～14を分離した。次いで、得られたフラクション11(これは図1中のフラクション3及び4に相当する)を再度、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液=ヘキサン:アセトン=3:1)を用いてフラクション11-A～Cに分離した。更に、得られたフラクション11-Bを、まずシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液=ヘキサン:アセトン=3:1)を用いてフラクション11-B'を分離し、次いで、このフラクション11-B'をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液=ヘキサン:アセトン=3:1)を用いてフラクション11-B'-1及び11-B'-2を分離した。

【0072】上記フラクション11-B'-1をシリカ

ゲルクロマトグラフィー(溶出液=ヘキサン:酢酸エチル=4:1)を用いて、5つのフラクション11-B'-1a~eを分離し、得られたフラクション11-B'-1eから化合物3を得た。

【0073】一方、上記フラクション11-B'-2について、上記フラクション11-B'-1と同様にして分離して、3つのフラクション11-B'-2a~cを得た。その内、フラクション11-B'-2aから化合物4を、フラクション11-B'-2bから化合物5をそれぞれ収得した。

【0074】上記で得られた化合物3、4及び5は、それぞれ前記シンフラボン(3)、3'-プレニルグラブリジン(4)及び4'-O-メチルグラブリジン(5)と同定された。

【0075】またフラクション11-B'-1a及び11-B'-1bについて結晶化を行なったところ、フラクション11-B'-1aからは前記4'-O-メチルグラブリジン(5)が、フラクション11-B'-1b

からは前記3'-プレニルグラブリジン(4)が得られた。

【0076】上記各フラクションの回収量を、各フラクションを回収した際の溶媒比と共に図3に示す。

【0077】(2)ピロリ菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)の測定

上記(1)で得られた式(1)~(5)で示される各フラボノイド化合物について、ピロリ菌(ヒト臨床株C0001、ヒト臨床株C0014及びATCC株43504)に対する最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法に記載の方法に準拠して求めた。即ち、一定濃度の被験物を含有する7%FBS添加Brucella寒天培地に、Brucella Brothで培養した菌株を接種して、その増殖の有無により、最小発育阻止濃度を求めた。その結果は下記表1に示すとおりであった。

【0078】

【表1】

( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

ピロリ菌株	フラボノイド化合物				
	シンフラボン (1)	3'-プレニルグラブリジン (2)	シンフラボン (3)	3'-プレニルグラブリジン (4)	4'-O-メチルグラブリジン (5)
ヒト臨床株C0001	12.50	12.50	12.50	6.25	6.25
ヒト臨床株C0014	12.50	12.50	6.25	3.13	3.13
ATCC株43504	12.50	12.50	6.25	6.25	6.25

【0079】

【試験例2】ピロリ菌感染マウスによる抗菌試験

(1)供試薬剤の調製

供試薬剤として、メトロニダゾールはシグマ社製のものを蒸留水に溶解して使用した。カンゾウ油性抽出物は、丸善製薬社製のものを、 $\alpha$ -リノレン酸は原液(和光純薬工業株式会社製、化学用、ステアリン酸1.9%、リノール酸21.2%、リノレン酸75.4%、その他1.5%)を使用した。

【0080】またカンゾウ油性抽出物と $\alpha$ -リノレン酸とを併用する場合には、カンゾウ油性抽出物をメノウ乳鉢で細粒化し、これを $\alpha$ -リノレン酸に懸濁させて使用した。

【0081】各供試薬剤投与群は、次の4群(実験1)及び5群(実験2)である。

【0082】実験1:

- 1群…供試薬剤無添加の蒸留水単独投与群
- 2群…20mg/kgメトロニダゾール投与群
- 3群…10mg/kgリノレン酸投与群
- 4群…500mg/kgカンゾウ油性抽出物+10mg/kg $\alpha$ -リノレン酸併用投与群

実験2:

- 1群…供試薬剤無添加の蒸留水単独投与群

2群…20mg/kgメトロニダゾール投与群

3群…500mg/kgカンゾウ油性抽出物+10mg/kg $\alpha$ -リノレン酸併用投与群

4群…100mg/kgカンゾウ油性抽出物+10mg/kg $\alpha$ -リノレン酸併用投与群

5群…20mg/kgカンゾウ油性抽出物+10mg/kg $\alpha$ -リノレン酸併用投与群

(2)接種用ピロリ菌液の調製

ピロリ菌(臨床分離株H.p.C0001)凍結保存液(Brucella broth+15%グリセロールにピロリ菌を懸濁させた液)0.1mlを7%FBS(Gibco)添加Brucella agar(DCM社製、ブルセラ寒天培地)に塗布し、85%N<sub>2</sub>、10%CO<sub>2</sub>及び5%O<sub>2</sub>の雰囲気下、37℃で2日間培養した。次いで、前記寒天培地から菌体を掻き取り、7%FBS添加Brucella broth(BBL社製、ブルセラ液体培地)3mlに懸濁させた後、85%N<sub>2</sub>、10%CO<sub>2</sub>及び5%O<sub>2</sub>の雰囲気下、37℃で1日間前培養を行なった。更に、前培養液0.5mlを、7%FBS添加Brucella broth50mlに接種し、85%N<sub>2</sub>、10%CO<sub>2</sub>及び5%O<sub>2</sub>雰囲気下、37℃で1日間培養して、接種菌液(約10<sup>8</sup>CFU/ml)を調製した。

【0083】(3)実験方法

供試動物として、3週齢雄性d d Yマウス(日本エスエルシー株式会社)を大塚製薬株式会社徳島研究所Hi-zタワー5階アイソレーター実験室に搬入し、飼育期間は、 $\gamma$ 線滅菌済みCRF1固形飼料(オリエンタル酵母工業株式会社)及び飲料水(注射用蒸留水)を自由摂取させた。

【0084】上記供試マウスを搬入後4日目に一晚絶食させ、翌日、上記接種菌液0.5mlを強制経口投与してピロリ菌を感染させた。

【0085】感染後7日目から10日目までの3日間、上記マウス(1群5匹)に、各供試薬剤を体重10g当たり0.1ml( $\alpha$ -リノレン酸を含む薬剤は0.05ml)、1日2回午前8時と午後2時に分けて強制経口投与した。供試薬剤投与の最終日にマウスを一晚絶食させ、翌日、全供試マウスを屠殺して胃を摘出した。

【0086】上記で摘出された胃を、Brucella broth 2mlの入った15ml遠沈管に入れ、氷冷下でポリトロソ(Kinematica社製、ホモジナイザー)を用いてホモジナイズした。このうち0.2mlを24ウェルのマイクロプレートに分注したBrucella broth 0.8mlに添加混合し、同様の操作を2回繰り返して、50倍、250倍、1250倍希釈液を調製した。

【0087】得られた各希釈液のそれぞれ0.2mlを

変法スキロー寒天培地(日水社製)に塗布し、85%N<sub>2</sub>-10%CO<sub>2</sub>及び5%O<sub>2</sub>の雰囲気下、37℃で5日間培養した後、生育したコロニー数を計測して、胃内に生息するピロリ菌数を測定し、各供試薬剤の抗菌効果を評価した。

【0088】実験1における結果を図4に、実験2における結果を図5にそれぞれ示す。

【0089】各図は、縦軸に菌数(Log(CFU/胃))をとり、各群における計測結果を棒グラフで表わしたものである。図中、N. D. は菌数が50の検出限界以下であることを示す。

【0090】之等図より、カンゾウ油性抽出物と $\alpha$ -リノレン酸との併用投与により、マウス胃内ピロリ菌が限界値以下に減少することが明らかである。

【0091】以下、本発明組成物の各種形態への調製例を実施例として挙げる。

【0092】

【実施例1】下記表2に示す各成分を混合し、混合物を直接粉末圧縮法により錠剤形態に成形して、発泡剤形態の本発明組成物を調製した。

【0093】

【表2】

構成成分(重量%)	製 剤 No.							
	1	2	3	4	5	6	7	8
グラニュー糖	30	30	30	34	30	36	32	25
L-アスコルビン酸	11	11	11	11	11	11	11	13
L-酒石酸	23	23	23	23	23	23	23	25
炭酸水素ナトリウム	22	22	22	22	20	21	21	11
カンゾウ油性抽出物	1	3	5	0.5	1	2	1.5	3
リノレン酸	5	8	5	3	6	2	4	5
リノール酸	5	2	5	3	4	2	4	5
甘 味 料	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
香料・色素	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
炭酸カリウム	0.3	0.4	0.5	1.0	2.0	0.5	0.6	13.0
1錠当り重量(g)	4.8	6.8	8.9	4.3	4.4	5.5	5.4	7.7

【0094】

【実施例2】下記表3に示す各成分を混合し、直接打錠する操作(錠剤)、各成分を秤量混合して分包する操作(散剤)、及び各成分を秤量混合して造粒乾燥後、分包

する操作(顆粒剤)により、それぞれの製剤形態の本発明組成物を調製した。

【0095】

【表3】

構成成分 (重量%)	製 剤 No.							
	9	10	11	12	13	14	15	16
カンゾウ油性抽出物	10	15	20	10	8	5	10	10
L-アスコルビン酸	11	11	11	18	20	20	15	20
L-酒石酸	23	23	23	23	29	20	25	25
甘 味 料	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
炭酸水素ナトリウム	22	22	22	15	15	20	20	11
リノレン酸	10	10	10	10	8	10	10	8
共役リノール酸	10	10	5	10	7	5	10	5
レシチン	9	5	5	10	7	5	5	5
シアノコバラミン	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
クエン酸ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
香料・色素	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
炭酸カリウム	0.3	0.4	0.5	1.0	2.0	0.5	0.6	13.0
全重量 (g)	4.6	4.6	4.7	4.6	4.6	4.7	4.7	5.4

【0096】

【実施例3】下記表4 及び表5 に示す各成分を用いて、  
打ち抜き法により軟カプセル剤形態の本発明組成物を調

製した。

【0097】

【表4】

組 成 物 No.	17	18	19	20	21
カンゾウ油性抽出物	0.8	-	-	-	-
タマリンド抽出物	-	0.8	-	-	-
メトロニダゾール	-	-	0.1	-	-
プロポリス	-	-	-	0.5	-
タンニン	-	-	-	-	0.5
フラボン	-	-	-	-	-
ビスマス化合物	-	-	-	-	-
アントシアニン	-	-	-	-	-
エピガロカテキン	-	-	-	-	-
リノレン酸	1	-	0.5	-	0.3
リノール酸	0.5	-	-	-	-
共役リノール酸	-	-	0.5	-	-
中鎖脂肪酸(MCT)	-	-	-	0.5	-
アラキドン酸	-	-	-	-	-
エイコサペンタエン酸	-	0.5	-	-	0.3
ドコサヘキサエン酸	-	0.5	-	-	0.3
レシチン	0.1	-	-	-	-
サフラワーオイル	-	-	-	0.5	-
ヒマワリ油	-	-	-	-	-
オレイン酸	-	-	-	-	-

【0098】

【表5】

組 成 物 No.	22	23	24	25	26
カンゾウ油性抽出物	-	-	-	-	0.5
タマリンド抽出物	-	-	-	-	0.5
メトロニダゾール	-	-	-	-	-
プロポリス	-	-	-	-	-
タンニン	-	-	-	-	-
フラボン	0.5	-	-	-	-
ビスマス化合物	-	0.5	-	-	-
アントシアニン	-	-	0.5	-	-
エピガロカテキン	-	-	-	0.8	-
リノレン酸	0.3	-	-	0.1	0.5
リノール酸	-	-	-	0.1	-
共役リノール酸	-	-	-	0.1	-
中鎖脂肪酸(MCT)	-	-	-	0.1	-
アラキドン酸	0.3	-	-	0.1	-
エイコサペンタエン酸	-	-	-	0.1	-
ドコサヘキサエン酸	-	-	-	0.1	-
レシチン	-	-	-	0.1	-
サフラワーオイル	-	-	-	-	-
ヒマワリ油	-	-	1	-	-
オレイン酸	-	1	-	-	-

【0099】尚、表中の数値はグラム重量を示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】カンゾウ油性抽出物中の、フラボノイドの単離方法を示すフローチャートである。

【図2】カンゾウ油性抽出物中の主成分である、フラボノイドの単離方法を示すフローチャートである。

【図3】カンゾウ油性抽出物に含まれるフラボノイド

中、とりわけピロリ菌に対して優れた抗菌活性を示す化合物の単離方法を示すフローチャートである。

【図4】試験例1（実験1）に従う、本発明有効成分のピロリ菌に対する抗菌効果を示すグラフである。

【図5】試験例1（実験2）に従う、本発明有効成分のピロリ菌に対する抗菌効果を示すグラフである。

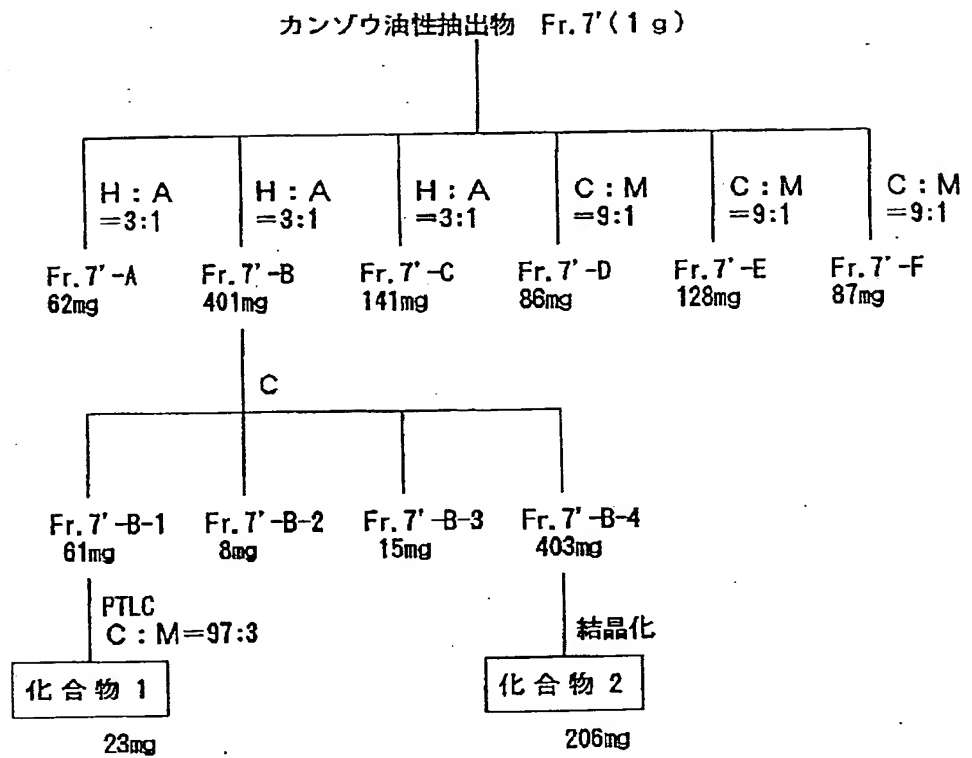
【図1】

カンゾウ油性抽出物 (900mg)

H:A =4:1	H:A =4:1	H:A =4:1	H:A =4:1	H:A =4:1	H:A =4:1	H:A =4:1	H:A =4:1	H:A =4:1	H:A =3:1	H:A =7:3	H:A =65:35	C:M =9:1
Fr.1 49mg	Fr.2 26mg	Fr.3 44mg	Fr.4 18mg	Fr.5 52mg	Fr.6 18mg	Fr.7 180mg	Fr.8 49mg	Fr.9 116mg	Fr.10 257mg	Fr.11 66mg		

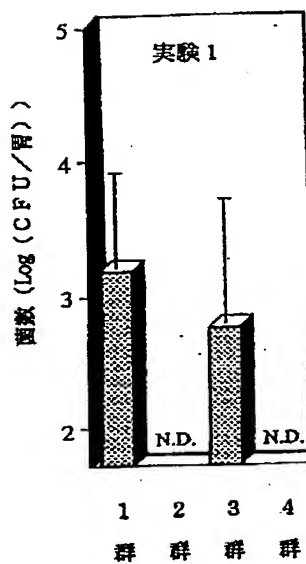
H...ヘキサン  
A...アセトン  
C...クロロホルム  
M...メタノール

【図2】

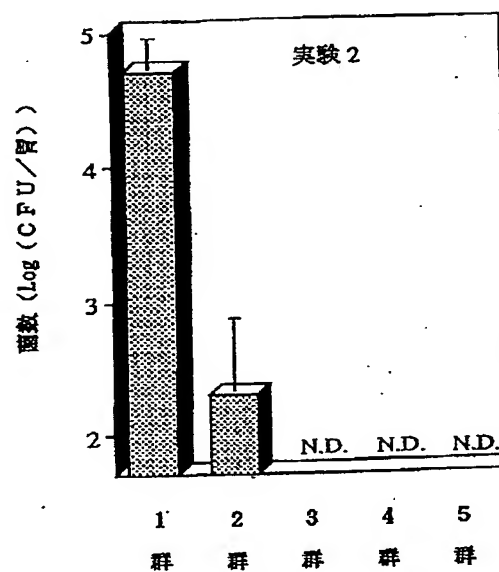


H…ヘキサン  
A…アセトン  
C…クロロホルム  
M…メタノール

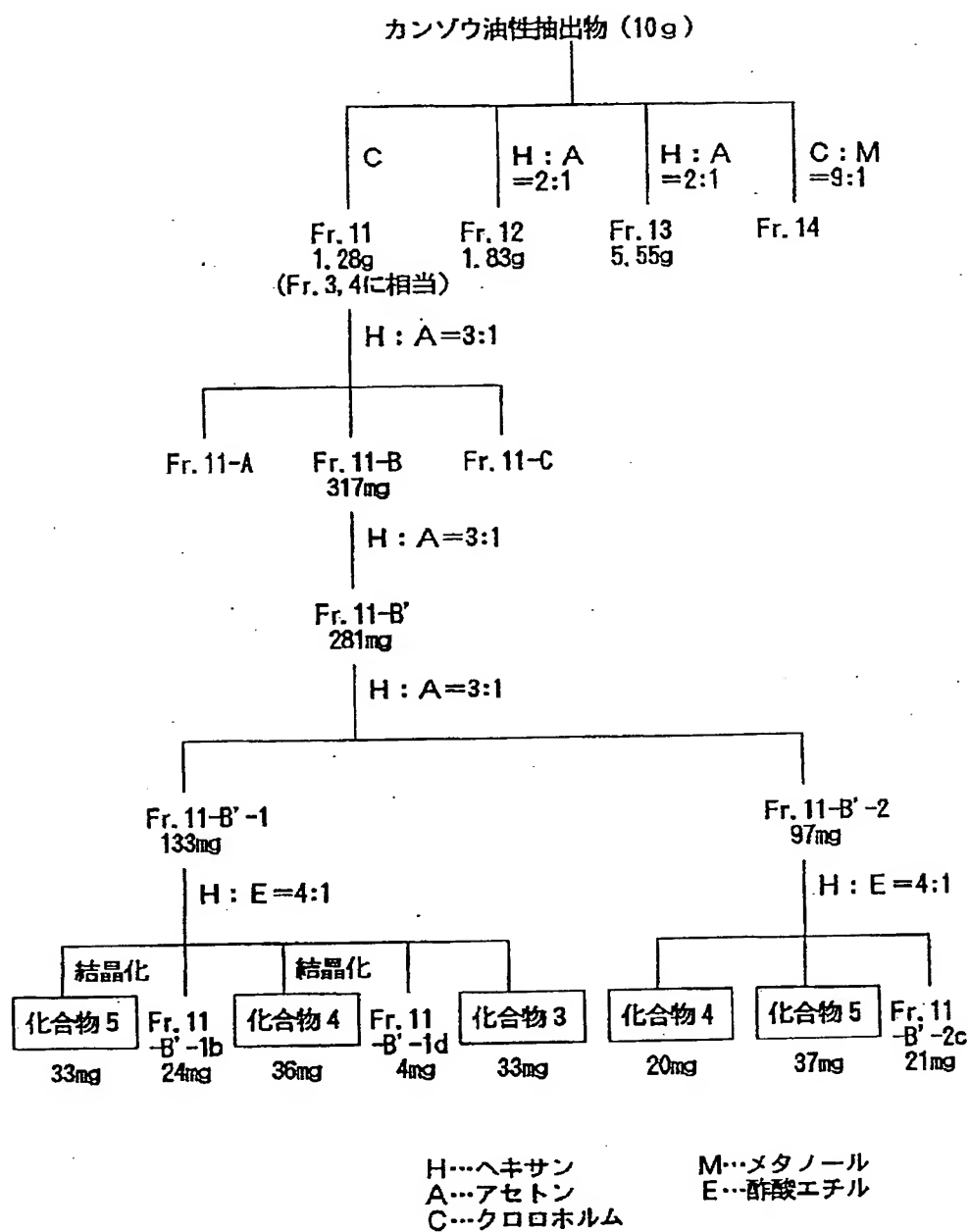
【図4】



【図5】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>    識別記号

A 6 1 K 35/78

A 2 3 L 1/00

A 6 1 K 31/16

31/35

C 0 7 J 17/00

// C 0 7 D 31/30

F I

A 6 1 K 35/78

T

A 2 3 L 1/00

A 6 1 K 31/16

31/35

C 0 7 J 17/00

C 0 7 D 31/30

Q

Z



311/36

311/36

311/58

311/58

493/04 106

493/04 106C

(72)発明者 清水 精一

佐賀県鳥栖市元町1237-2 - 1001

(72)発明者 岡松 洋

福岡県久留米市津福今町491- 15

(72)発明者 斎藤 高雄

福岡県小郡市寺福童496- 12- 505

(72)発明者 山平 聡子

福岡県久留米市長門石5 -8 - 14 第1 ハ

イマート 執行201号

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.